

**Lithiumaluminiumhydrid
als Reduktionsmittel
(Anwendungen seit Oktober 1950)**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE
VORGELEGT DER
PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II
DER
UNIVERSITÄT ZÜRICH
VON

PETER MARTIN DINKEL
AUS EIKEN (AG) UND STÄFA (ZH)

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. P. KARRER

ZÜRICH 1953
BRUNNER & BODMER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Lithiumaluminiumhydrid
als Reduktionsmittel
(Anwendungen seit Oktober 1950)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE
VORGELEGT DER
PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II
DER
UNIVERSITÄT ZÜRICH
VON

PETER MARTIN DINKEL
AUS EIKEN (AG) UND STÄFA (ZH)

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. P. KARRER

ZÜRICH 1953
BRUNNER & BODMER

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. P. Karrer,

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit am
chemischen Institut der Universität Zürich aus-
geführt wurde, danke ich herzlich für sein un-
ermüdliches Interesse und sein stetes Wohlwollen.



MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

THEORETISCHER TEIL	7
Einleitung	7
Darstellung, analytische Bestimmung und Eigenschaften des LiAlH_4	7
Reaktionsmechanismus der LiAlH_4 -Reduktion	9
Arbeitsmethodik der LiAlH_4 -Reduktion	11
Reduktion organischer Verbindungen	11
A. Carbonylverbindungen	12
B. Karbonsäureester	13
C. Karbonsäuren	14
D. C-C Doppel- und Dreifachbindungen	15
E. Amide, Imide, Amidine	16
F. Schwefelverbindungen	17
G. Nitroverbindungen	18
H. Nitrile	19
I. Nitrosoverbindungen	19
K. Oxime	19
L. Formazane, Isozyanate	20
M. Quartäre Salze	20
N. Heterozyklen	21
O. Laktone, Laktame	21
P. Epoxyde	21
Q. Halogenverbindungen	22
EXPERIMENTELLER TEIL	23
LITERATURVERZEICHNIS	31

THEORETISCHER TEIL

EINLEITUNG

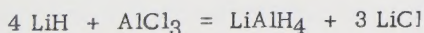
Seit den grundlegenden Arbeiten von H.I. Schlesinger an der Universität Chicago über komplexe Metallhydride hat sich das Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel von ausserordentlich zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten erwiesen. Dass das Hydrid innert weniger Jahre Bedeutung für die präparative und analytische Chemie erlangte, verdankt es seiner Fähigkeit selektiv polare funktionelle Gruppen reduzieren zu können.

Die vorliegende Arbeit soll einen Ueberblick bieten über die Anwendungen in den letzten zwei Jahren, die sich diese Eigenschaften des Hydrids zu Nutzen machten. Es sei dabei besonders auf verschiedene Zusammenfassungen aufmerksam gemacht, die den gleichen Gegenstand zum Thema haben. (1 - 7) Um die Einheitlichkeit der Darstellung zu wahren, werden (wie in den erwähnten Arbeiten) die Reaktionen gemäss der zu reduzierenden Funktion geordnet.

Die Dissertation berücksichtigt die Literatur von Oktober 1950 bis Oktober 1952.

DARSTELLUNG, ANALYTISCHE BESTIMMUNG UND EIGENSCHAFTEN DES LITHIUMALUMINIUMHYDRIDS

Zu einer präparativ gut zugänglichen Darstellungsart führt folgendes Schema: (8)



Zu fein pulverisiertem Lithiumhydrid in trockenem Aether lässt man eine Lösung von Aluminiumchlorid zutropfen. Neuerdings kann an Stelle des Chlorids auch das Bromid verwendet werden (9). Während der Reaktion fällt das gebil-

dete Lithiumchlorid aus und wird mit evt. überschüssigem Lithiumhydrid unter Stickstoff abfiltriert. Aus der aetherischen Lösung kann das Lithiumaluminiumhydrid durch Abdestillieren des Aethers als farbloses Pulver erhalten werden; oder man verwendet direkt die Lösung für Reduktionsreaktionen. Der Gehalt derselben an Hydrid lässt sich nach einer der Bestimmung von aktivem Wasserstoff nach Zerewitinoff ähnlichen Reaktion ermitteln:

LiAlH_4 wird durch Verbindungen mit aktivem Wasserstoff, d.h. durch Wasserstoffatome, die an Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel gebunden sind, zerstört. Nach der stöchiometrischen Gleichung



wird durch ein aktives H-Atom ein Molekül H_2 freigesetzt. Von dieser Tatsache machen verschiedene Verfahren für die gasvolumetrische Bestimmung von aktivem Wasserstoff einerseits und der Ermittlung des Gehalts einer Lösung von Lithiumaluminiumhydrid andererseits Gebrauch. (10, 11, 12)

Zur technischen Herstellung des Hydrids lässt man Lithiumoxyd bei hohen Temperaturen mit Magnesium und Wasserstoff reagieren und setzt das Gemisch von Lithiumhydrid und Magnesiumoxyd mit Aluminiumchlorid um. (13)

Reines Lithiumaluminiumhydrid, ein weisses Pulver, weist in den nachfolgenden Aethern bei 25°C folgende Löslichkeiten auf (8) : (in Gramm bezogen auf 100 g Lösungsmittel)

Diäthyläther	25 - 30
Tetrahydrofuran	13
Dibutyläther	2
Dioxan	0,1

Bei der Besprechung der verschiedenen Reduktionsreaktionen werden wir aber auch andern Lösungsmitteln begegnen, die sich für die jeweiligen Anwendungen vorteilhafter erwiesen haben.

Bei höheren Temperaturen wird Lithiumaluminiumhydrid zerstört. Die Zersetzung beginnt bei ca. 120° gemäss der Gleichung (8) :

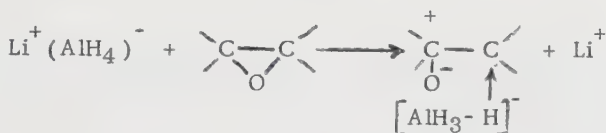


und ist bei 220° vollständig.

DER REAKTIONSMECHANISMUS DER LITHIUMALUMINIUMHYDRID-REDUKTION (1, 2, 14)

Auf Grund von Röntgenuntersuchungen an Lithiumborhydrid, das unserem Reduktionsmittel in verschiedener Hinsicht sehr ähnlich ist, wird für das LiAlH_4 eine polare Struktur angenommen in dem Sinne, dass es in Lösung als positiv geladenes Li^+ und negatives $(\text{AlH}_4)^-$ -Ion vorliegt.

Durch elektronentheoretische Ueberlegungen kommt man zum Schlusse, dass an der zu reduzierenden polaren Gruppe eine nucleophile Substitution am elektropositiven Zentrum durch das $(\text{AlH}_4)^-$ -Ion erfolgt. Die Oeffnung eines Epoxydringes unter der Wirkung von LiAlH_4 könnte nach diesen Vorstellungen nach folgendem Schema erfolgen:



Das neutrale AlH_3 vermag nun mit dem gebildeten Anion eine neue Koordinationsverbindung von der Form AlH_3OR^- einzugehen, welche ihrerseits, in gleicher Weise wie oben beschrieben, durch Eintritt von drei weiteren Molekülen in $\text{Al}(\text{OR})_4^-$ umgewandelt wird. Durch Hydrolyse dieses Komplexes wird das reduzierte Produkt in Freiheit gesetzt. Diese Reaktionsfolge erklärt den Umstand, dass sämtliche vier H-Atome für die Reaktion zur Verfügung stehen. In andern Fällen - z.B. dem Ersatz eines Halogenatoms durch Wasserstoff in Alkylhalogeniden - erfährt die Reaktion einen Unterbruch, nachdem eines der vier Wasserstoffatome des Hydrids reagiert hat.

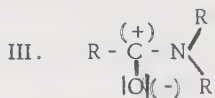
Bedeutend komplizierter ist die Reaktion von LiAlH_4 mit Nitro- und Sulfoxydgruppen zu verstehen. Bei diesen Typen von Reduktionen entweicht Wasserstoff, da durch die Bindung eines H-Atoms an Stickstoff oder Schwefel aktiver Wasserstoff entsteht.

Die erste Voraussetzung für die Addition des Hydridkomplexes besteht also zusammenfassend darin, dass der anionische Wasserstoff sein Dublett in die Elektronenlücke des C-Atoms einschieben kann. Das wird uns von G. Wittig und P. Hornberger (15) am Beispiel der Reduktion substituierter ungesättigter Amide gezeigt. Die Verfasser fanden, dass sich beispielsweise das Dimethylamid und das N-Methylanilid der Zimtsäure nicht zum Aldehyd reduzieren lassen. Die Elektronentheorie vermag dafür eine Erklärung zu geben.

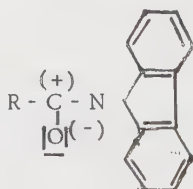
Karbonsäureamide können in den beiden mesomeren Grenzformen geschrieben werden:



Um das Hydrid an die Carbonylgruppe anzulagern müsste für die anionische Bindung des Wasserstoffs am Kohlenstoffatom ein Sextett bestehen gemäss der Formel:



Das C-Atom komplementiert nun aber sein Oktett leichter, indem es das Dublett am Stickstoff heranzieht und dadurch in die Form II übergeht. Diese Reaktion des C-Atoms kann durch geeignete Substituenten, die das Dublett am Stickstoff in ihr Resonanzsystem hineinziehen, ausgeschaltet werden. Ein Substituent der das Dublett genügend stark beansprucht, ist z.B. der Karbazolrest bei dem es sich gezeigt hat, dass die reduktionsbereite Form (III) ausgebildet ist:



Tatsächlich konnte Cinnamoylcarbazol ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$) zum Aldehyd reduziert werden.

Aus Untersuchungen von R. T. Gilsdorf und F. F. Nord (16, 17) geht hervor, dass die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid stufenweise erfolgt. Es ist möglich, dass Hydrid bei tiefen Temperaturen (zwischen -30° und -50°) reversibel an Nitroolefine anzulagern. Dabei zeigt sich, dass je nach den Versuchsbedingungen (Variation der Temperatur und der Menge Hydrid) bei der Hydrolyse des intermediär entstehenden metallorganischen Komplexes verschiedene Produkte entstehen. (*)

*) Siehe Reduktion von Nitroverbindungen.

ARBEITSMETHODIK DER LiAlH_4 -REDUKTION

Die Ausführung einer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gestaltet sich in der Regel recht einfach. Man löst die zur Reduktion benötigte Menge Hydrid (ein Ueberschuss von 10-50% ist meist angezeigt) in einem hydroxylfreien Lösungsmittel. In den weitaus meisten Fällen wird Diäthyläther verwendet. Erfordert die Reaktion jedoch höhere Temperaturen, können z.B. Tetrahydrofuran, Dibutyläther oder Dioxan benützt werden. Oft sind Reduktionen in N-Aethylmorpholin ausgeführt worden (12). Selbstverständlich muss das Lösungsmittel vollkommen wasserfrei sein, ebenso ist erwünscht, dass es keine Verunreinigungen durch Alkohole, Ester usw. enthält. Wenn häufig mit Lithiumaluminiumhydrid gearbeitet wird, empfiehlt es sich eine Standardlösung von genau bestimmtem Gehalt an Reagenz zu halten, die unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluss aufbewahrt wird.

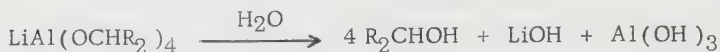
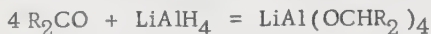
Zu der ätherischen Lösung des Hydrids lässt man nun die Lösung der zu reduzierenden Substanz tropfen. Oft wird für schwerlösliche Substanzen ein Soxhlet-Extraktor zu Hilfe genommen. Nach beendeter Reaktion wird noch eine Weile gerührt oder am Rückfluss gekocht. Die Zersetzung des überschüssigen Hydrids und des Komplexes geschieht meist durch vorsichtige Zugabe von Wasser, feuchtem Äther oder Essigester. Die Arten der Isolierung des Reduktionsproduktes sind sehr verschieden und richten sich vor allem nach der Löslichkeit und Stabilität desselben. Im einfachsten Falle, wenn es im benützten Lösungsmittel gut löslich ist, kann vom gebildeten Hydroxydniederschlag abdekantiert, und dieser mehrmals extrahiert werden. Ist das Produkt gegen Säuren beständig, so kann der Niederschlag von Lithium- und Aluminiumhydroxyd durch verd. Schwefelsäure in Lösung gebracht werden.

REDUKTION ORGANISCHER VERBINDUNGEN

Das nun folgende Kapitel stellt einen Ausschnitt aus der Vielzahl von Anwendungen, die das Lithiumaluminiumhydrid (LAH) als Reduktionsmittel in den letzten zwei Jahren gefunden hat, dar. Einige besonders bemerkenswerte Reaktionsweisen des Hydrids werden dabei etwas ausführlicher besprochen, während auf andere nach den bisherigen Erfahrungen eher zu erwartende Reaktionen lediglich im Literaturverzeichnis hingewiesen wird.

A) Carbonylverbindungen

Carbonylverbindungen werden durch LAH in meist guter Ausbeute in Alkohole übergeführt. Formelmässig lässt sich die Reaktion wie folgt darstellen:



Die Reduktion von einem Mol Carbonylverbindung verlangt also 1/4 Mol LAH.

Aldehyde und Ketone reagieren sehr rasch; für selektive Reduktionen anderer funktioneller Gruppen müssen sie deshalb geschützt werden. Dazu eignet sich die Bildung von Acetalen bzw. Ketalen (28, 30). H. Felkin hat die Wirksamkeit des LAH auf Verbindungen mit zwei reduzierbaren Gruppen untersucht und festgestellt, dass unter geeigneten Versuchsbedingungen trotz der Anwesenheit einer N-Gruppe (Oxim, Amid usw.) die O-Gruppe (Carbonyl oder Ester) selektiv hydriert werden kann (40).

N-Alkylderivate werden häufig durch Reduktion der entsprechenden Azylderbindungen dargestellt; so kann beispielsweise über die Formylverbindung methyliert werden (1, 37, 49, 53, 61).

LAH scheint bei der Reduktion sterisch gehinderter Verbindungen Vorteile gegenüber andern Reduktionsmitteln zu besitzen. In der Anthrazenreihe sind sterisch hochgehinderte Ketone hydriert worden. (47) α , β -Diaminoketone, die der Reduktion infolge Hinderung nicht gut zugänglich sind, wurden ebenfalls zu Alkoholen reduziert (35).

Die Annahme, dass bei der Hydrierung eines substituierten Ringsystems die Addition von Wasserstoff vorzugsweise von der dem Substituenten abgewandten Ringseite her erfolgt, ist für den Fall einer Ketonreduktion einzuschränken. D.S. Noyce und D.B. Denney fanden als Reaktionsprodukte von Methylzyklohexanon vorwiegend trans-Isomere. Nur d-Campher, dessen CO-Gruppe stark gehindert ist, liefert zur Hauptsache das cis-Derivat (38). Die Reduktion von d- und l-Isomethadon ergibt stereochemisch reine Alkohole (104).

Einige interessante Reaktionen des LAH lernt man bei heterozyklischen Verbindungen kennen. Am Indolstickstoff azylierte Indole und Karbazole werden merkwürdigerweise nicht zu Alkylderivaten reduziert; es tritt eine Spaltung zum Indol bzw. Karbazol und dem primären Alkohol ein (88). Der Ring des N-Methyl- α -pyrrolidons wird unter der Wirkung des Hydrids zum γ -Methylaminobutyraldehyd aufgespalten (44). Andererseits ist die Hydrierung des Aneurinthiazols zum Dihydroaneurin gelungen (87). Die Reduktion von 2,4-Dimethyl-3-azetyl-pyrrol liefert nicht wie erwartet den sek. Alkohol, sondern Kryptopyrrol. Die Reaktion des LAH mit Pyrrolderivaten ist stark von der Stellung und Zahl der

Substituenten abhängig; 2,4-Dimethyl-5-karbäthoxy-pyrrol-3-aldehyd wird beispielsweise nicht angegriffen (111).

Diketone werden durch LAH in Diöle übergeführt. Unter Beachtung gewisser Vorsichtsmaßregeln können Polyen-1,2-diketone in Diöle verwandelt werden ohne dass die Doppelbindungen angegriffen werden (112). 1,4-Naphtochinon hingegen wird durch überschüssiges Hydrid zu 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxy-naphtalin und 1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxy-1-ketonaphtalin hydriert. Anthrachinon liefert 9,10-Dihydro-9,10-dioxyanthrazen (54).

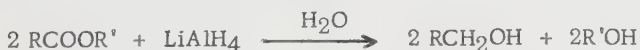
Besonders häufig sind Dione auf steroidchemischem Gebiet reduziert worden.

Der mittels LAH bestimmte Enolgehalt keto-enolautomerer Verbindungen ist ungefähr eine Zehnerpotenz höher als der nach andern Methoden erhaltene Wert. Der Grund dieser Erscheinung wird dem gleichzeitigen Ablauf der Reaktion zwischen den beiden Komponenten einerseits und derjenigen mit dem Hydrid andererseits, sowie einer stärker enolisierenden Wirkung der entstehenden Endprodukte, zugeschrieben (117).

Reduktone werden von LAH in siedendem Äther nicht angegriffen. Das mesomere System ihrer funktionellen Gruppe zeichnet sich durch schwerere Polarisierbarkeit aus, was seine Ursache in einer gleichmässigen Verteilung der π -Elektronen hat (120)

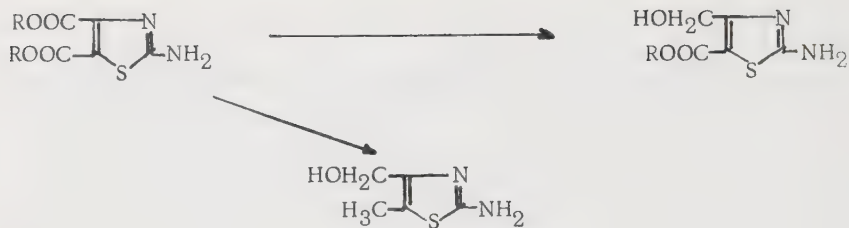
B) Karbonsäureester

Die Reduktion von Karbonsäureestern zu Alkoholen ist wohl die wichtigste Anwendung des LAH. Die Reaktion



verläuft meist glatt und in guter Ausbeute ohne unliebsame Nebenreaktionen (Verseifung, Razemisierung opt. aktiver Verbindungen (1)).

Di-Ester werden zu Diölen reduziert. Kollidin-3,5-dikarbonsäureäthylester lässt sich zu 3,5-Dioxymethyl-2,4,6-trimethylpyridin hydrieren, welches über das Dichlorid zu Pentamethylpyridin reduziert werden kann (194). Ebenso führt die Reduktion von 2-Methylthiazol-4,5-dikarbonsäureester zum 2-Methyl-4,5-dioxymethylthiazol. Trägt jedoch voriger Ester eine Aminogruppe in Stellung 2, so nimmt die Reaktion einen andern Verlauf. Durch einen geringen Ueberschuss an LAH wird nur die Estergruppe in 4 reduziert, während ein riesiger Ueberschuss die Stellung 5 bis zur Methylgruppe hydriert:



Es zeigt sich bei zyklischen Verbindungen allgemein, dass von solchen mit einer Amino- und Ester- oder Karbonylgruppe nur jene zur Methylgruppe reduziert werden, welche die Aminogruppe in ortho oder para Stellung zur sauerstoffhaltigen Funktion tragen (141). Daher entsteht unter energischen Bedingungen aus 2,6-Dimethyl-pyridin-3,4-dikarbonsäureäthylester das 2,4,6-Trimethyl-3-oxymethyl-pyridin (159).

Eine interessante Reaktion zeigen gewisse N-substituierte Aminosäureester. Im Karbobenzoxy-glycyl-L-leuzin-methylester tritt neben der Reduktion der Estergruppe eine reduktive Spaltung zwischen dem Benzyl- und dem Kohlensäurerest ein. Letzterer wird zur Methylgruppe reduziert. Auf diese Weise entstehen N-Methyl-derivate der Aminoalkohole (264). Dieselbe Spaltung erleidet Karbobenzoxyglykoll ester.

Bei der Reduktion von Dihydro-corynanthein anhydr. entstehen zwei isomere Desmethoxy-dihydro-corynantheinalkohole (170). DL-Phenylserinmethylester wird zu DL-threo-1-Phenyl-2-amino-propandiol- (1,3) reduziert (145, 154).

Ueber die Reduktion von Orthoestern zu Acetalen berichten C.J. Claus und J.L. Morgenthau (220).

C) Karbonsäuren

Die Reduktion freier Karbonsäuren zu primären Alkoholen verläuft weniger glatt als diejenige der Ester. Einen weiteren Nachteil bildet die oft anzutreffende Schwerlöslichkeit der Säure in den üblichen Lösungsmitteln (2).



Theoretisch werden pro Mol Säure 3/4 Mol Hydrid verbraucht (2). Cholsäure, Desoxycholsäure und Lithocholsäure sind zu den prim. Alkoholen reduziert worden (229). 4-Anilino-Buttersäure lässt sich selektiv zu 4-Anilino-1-butanol hydrieren (231).

Bei der Reduktion von Pentafluorpropionsäure entstehen neben dem Alkohol ca. 40 % Aldehyd (240).

H. Schinz und Mitarbeiter haben Lavandulylsäure und deren β -Zyklisierungsprodukt, Sesquilavandulylsäure und ihre β -Biszyklosäure zu den entsprechenden Alkoholen reduziert (244, 245).

Zur Untersuchung sterischer Effekte bei der Reduktion von Säuren haben D.S. Noyce und D.B. Denney die Reduktion der Karboxylgruppe unmittelbar neben einem razemisierbaren Zentrum verfolgt. Es zeigte sich dabei, dass die Hydrierung von (+)-2-Methylbuttersäure, die durch Oxydation von (-)-2-Methylbutanol erhalten worden war, ohne Veränderung der optischen Drehung wieder zum Alkohol zurückführt. Ebenso ergibt ein Gemisch von Mentholen, das aus Menthon durch Reduktion erhalten wurde, bei der Oxydation wiederum das Ausgangsmaterial mit kaum veränderter Drehung (38).

Dikarbonsäuren werden zu Diolen reduziert (227, 232, 241, 247).

D) C-C Doppel- und Dreifachbindungen

Der grosse Vorteil des LAH gegenüber andern Reduktionsmitteln liegt darin, dass es bei der Reduktion unpolare C-C Doppel- und Dreifachbindungen weitgehend schont.

In der aliphatischen Reihe sind langkettige, ungesättigte Alkohole durch Hydrierung der entsprechenden Ester dargestellt worden (18), während jedoch bei der Reduktion der 2-Hexensäure die Doppelbindung bis zu 28 % abgesättigt wurde (19). Anders verhalten sich Dreifachbindungen, die durch eine benachbarte Karboxylgruppe oder ein zyklisches System (21) offenbar genügend aktiviert sind, um für partielle Hydrierung anfällig zu sein. So ergibt die Reduktion von Propiol- und Phenylpropionsäure Allyl- bzw. Zimtalkohol (221). Die entsprechende Dikarbonsäure (Azetylendikarbonsäure) wird ebenso zum einfach ungesättigten zweiwertigen Alkohol reduziert, welcher auch aus Fumarsäure erhalten werden kann (21).

Die Chemie der Sterine und Steroide bedient sich häufig des LAH, da dieses Reduktionsmittel ungesättigte, zyklische Verbindungen normalerweise schont. Der Epoxydring des Solasodins kann aufgesprengt werden, ohne dass die Doppelbindung angegriffen wird (23). Unter drastischen Bedingungen allerdings können aromatische Kohlenwasserstoffe mit LAH zur Reaktion gebracht werden. Wird beispielsweise Anthrazen unter Stickstoff bei 220 - 230° mit dem Hydrid behandelt, so entsteht entgegen früherer Beobachtungen (24) nicht ein Tetrahydro- sondern das Dihydroderivat. Bei Phenanthren versagt die Methode (26).

Ein interessanter Sonderfall wird von E.D. Bergmann und Mitarbeitern beschrieben (27), wonach bei der Reduktion des Tetraphenylzyklopentadienons die Ketogruppe erhalten bleibt, während die eine Doppelbindung aushydriert wird.

E) Amide, Imide, Amidine

Säureamide reagieren mit überschüssigem LAH normalerweise unter Bildung der Amine (255, 257, 260, 261, 262, 263, 264, 268, 269, 270).



Allerdings dürfen ausser der Amidgruppe keine reduzierbaren Funktionen im Molekül vorhanden sein, da eine selektive Hydrierung dieser Gruppe infolge ihrer schweren Reduzierbarkeit nicht möglich ist. (273a).

Durch Reduktion des 3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäureamids gelang auf diese Weise H. Schmid und Mitarbeitern eine neue Mezcalinsynthese (263). Substituierte Amide sind der gleichen Reaktion zugänglich (273, 258, 272); N-Methyl- und N-Dimethylmezcalin sind auf demselben Wege erhalten worden (263). Die Reduktion von Peptiden mit LAH in Tetrahydrofuran führt zu den entsprechenden Polyaminen (264).

Unter milden Bedingungen können Säureamide in Aldehyde übergeführt werden. Im Gegensatz zu Phtalimid und N-Methylphtalimid, deren Reduktion zu den Phtalalkoholen führt, können z.B. o-Phtalsäure-bisdimethylamid und o-Phtalsäuredipiperidid zu o-Phtalaldehyd reduziert werden. Wahrscheinlich verunmöglicht eine sterische Hinderung die Reduktion bis zum Alkohol (254). F. Weygand und G. Eberhard haben gezeigt, dass auch Karbonsäure-N-Methylanilide Aldehyde ergeben (271). Die Reaktion ist offenbar vom Lösungsmittel abhängig, denn Phenazin- α -Karbonsäuredimethylamid konnte nur in einer Mischung von Aether-Tetrahydrofuran bei -30° zum Aldehyd reduziert werden (267).

Das Verhalten von Amidinen gegenüber LAH ist von R.T. Gilsdorf und F.F. Nord untersucht worden. Sie fanden, dass Amidine sich wie Amide verhalten. N-N-Diaethylbenzamidin konnte zu Benzylamin reduziert werden (265).

Wie schon erwähnt, hat die Reduktion von Phtalimid mit LAH den primären Alkohol ergeben. In allerdings schlechter Ausbeute ist es gelungen Phtalimid zu Isoindolin zu hydrieren (256).

F) Schwefelverbindungen

Während die freien Sulfonsäuren mit LAH nicht reagieren, werden deren Ester in meist glatter Reaktion gespalten. Sulfoester von Alkoholen ergeben Sulfosäure und Kohlenwasserstoff, Sulfoester von Phenolen hingegen Sulfinsäure und Phenol, die in der Folge weiter reduziert werden (1).

Modellversuche an Paratoluolsulfosäureestern haben ergeben, dass eine primäre Tosylgruppe rascher reagiert als eine sekundäre. So liefert die Reduktion von 4,6-Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid je nach Reaktionsdauer entweder α -Methyl-D-digitoxosid oder sein 4-Tosylderivat. Die drei funktionellen Gruppen reagieren in der Reihenfolge Anhydroring > prim. Tosylgruppe > sekundäre Tosylgruppe. (279, 283)

Die Reduktion von p-Toluolsulfosäureestern wird sehr häufig angewandt, um Hydroxylgruppen zu entfernen. Codein kann beispielsweise über den Toluolsulfoester in Desoxycodein übergeführt werden. (275, 274).

Die Reduktion von Sterintosylestern ergibt oft keine einheitlichen Produkte. 6-Oxycholestan- und 7-Oxycholestantosylester wurden zu einem Gemisch von Cholestan und 6-Oxycholestan bzw. zu Cholestan reduziert. Der aus Δ 4-Cholesten-3,4-diol erhaltene 3-Tosylester lieferte Cholesten-5-ol-4, Δ 4-Cholesten und eine weitere Verbindung unbekannter Konstitution (276). Epicholesterintosylat ging bei der Reduktion in Δ 3,5-Cholestadien und Δ 5-Cholesten über (286). Ebenso entstand aus Ergosteryltosylat Δ 7,22-i-Ergostatrien neben kleinen Mengen Ergosterin, während die Reduktion von 7-Dehydrocholesteryltosylat Δ 7-i-Cholestadien neben etwas 7-Dehydrocholesterin lieferte (284).

Aminoalkohole geben bei der Behandlung mit p-Toluolsulfosäurechlorid ein Ditosylat. In diesen Verbindungen lässt sich jedoch nur die O-Tosylgruppe reduzieren (278). Yohimbylalkohol hingegen bildet mit Tosylchlorid den Yohimbylalkohol-tri-p-toluolsulfosäureester, der mit LAH in 16-Methylyohimban übergeht (285).

Merkaptane, Thiophenole und Thioäther werden von LAH nicht angegriffen (1). Geminale Dithiole hingegen reagieren unter Bildung von Merkaptan und Schwefelwasserstoff (287):



Zyklische Sulfone werden zu Thioäthern reduziert (288); während aus Sulfonen Merkaptane entstehen sollten, berichtet M.W. Cronyn von der Bildung eines ungesättigten Kohlenwasserstoffs aus einem Disulfon (281):

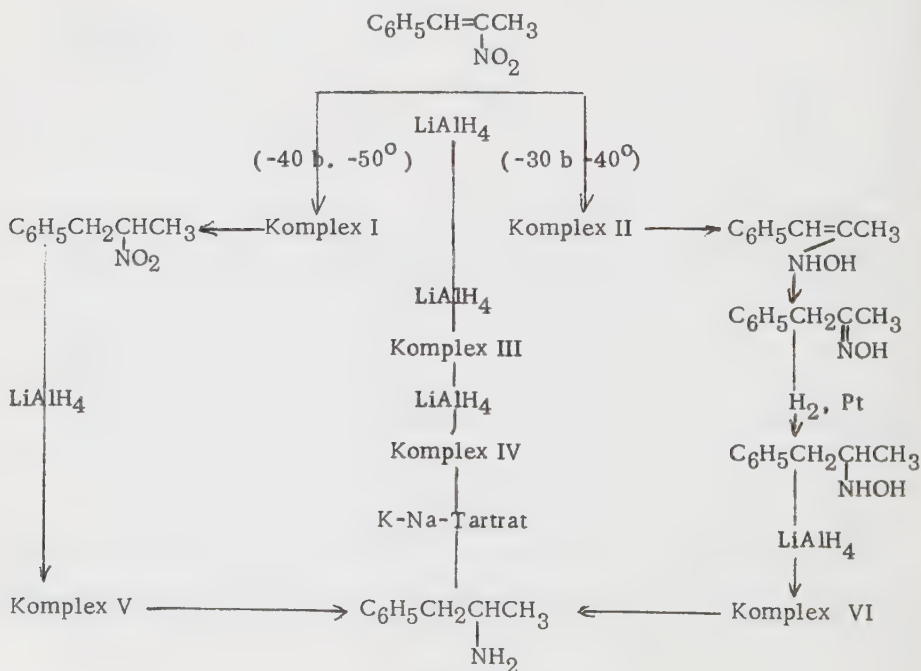


G) Nitroverbindungen

Die Reduktion aliphatischer Nitrokörper führt zu Aminen. In früheren Arbeiten wurde gezeigt, dass bei Substanzen der Formel $\text{ArCH}=\text{CRX}$, worin X eine polare Gruppe ($\text{CHO}, \text{COOH}, \text{NO}_2$) bedeutet, bei der Reduktion mit LAH sowohl die Funktion, wie auch die Doppelbindung hydriert wird (1, 315, 318).

So geht 1-Phenyl-2-nitropropen-1 stufenweise in Phenylisopropylamin über. Die verschiedenen Reaktionsstufen können durch Hydrierung bei tiefer Temperatur und Hydrolyse durch K-Na-Tartrat verifiziert werden. Es gelingt, den bei -40 bis -50° gebildeten Komplex in 1-Phenyl-2-nitropropan zu hydrolisieren. Durch weitere Einwirkung von LAH wird in der Folge die Nitrogruppe zum Amin reduziert. Andererseits entsteht durch reversible Addition von LAH an 1-Phenyl-2-nitropropen-1 bei -30 bis -40° und Hydrolyse des Komplexes das Oxim des Phenylazetons.

Katalytische Hydrierung desselben zum Hydroxylaminderivat und Reduktion mit LAH ergibt ebenfalls Phenylisopropylamin. Das folgende Schema soll diese Vorgänge verständlich machen (315):



Die Reduktion von Nitrokörpern zu Aminen hat zahlreiche Anwendungen gefunden. 3,4,5-Trimethoxy- ω -nitrostyrol beispielsweise ist zu Mezcalin hydriert worden (317). Aromatische Nitroverbindungen gehen bei der Reduktion in Azoderivate über.

H) Nitrile

Die vollständige Reduktion von Nitrilen führt zu den entsprechenden Aminen. Da die Reaktion ohne Bildung sekundärer und tertiärer Amine verläuft, bildet sie eine bequeme Methode für die Darstellung primärer Amine.

Die Hydrierung des Trimethoxyphenylazetonitrils hat zu einer neuen Mezcalinsynthese geführt (308), aus dem Zyanhydrin des 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyds wurde Oxymeizcalin dargestellt (309). Allgemein liefert die Reduktion von Zyanhydrinen Oxyamine (312).

Durch partielle Hydrierung von Zyaniden mit LAH sind Aldehyde erhalten worden. Aliphatische Aldehyde (Substituierte Pentanale und Butanale) sind aus den Valero- bzw. Butyronitrilen dargestellt worden (307).

I) Nitrosoverbindungen



Die Reduktion von Nitrosoverbindungen mit LAH stellt eine einfache Methode für die Darstellung asymmetrischer Hydrazine dar. Dialkyl-, Alkylaryl-, Dizyklohexyl- und zyklische Nitrosamine sind zu den Hydrazinen reduziert worden (320, 323).

K) Oxime

Oxime lassen sich durch LAH in primäre Amine überführen. Die Reduktion braucht meist etwas längere Reaktionszeiten oder höhere Temperaturen (1). Methylzyklohexanonoxime geben Trans-Amine (324). Bei der Reduktion des Propiophenonoxims erfolgt eine teilweise Umlagerung.

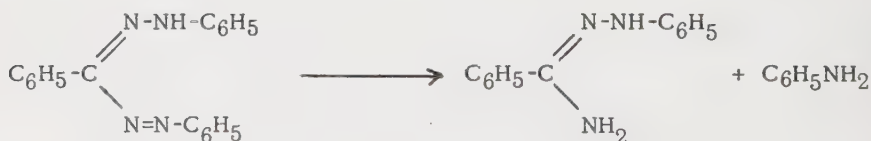
L) Formazane, Isozyanate

Bei der Einwirkung von LAH auf Phenylsenföl und Phenylisozyanat beobachteten W. Ried und F. Müller (326) das Ausfallen eines farblosen Komplexes, der nach Hydrolyse in guter Ausbeute N-Methylanilin ergab. Diphenylharnstoff liess sich auch durch erheblich längere Reaktionszeiten nicht verändern.

Der Umstand, dass Isozyanate reduziert werden, kann nach F. Wessely und W. Swoboda (Monatshefte 82, 621) die Reduktion von N-Carboxy- α -amino Karbonsäureanhydriden erklären, welche vielleicht in der isomeren Form eines Isozyanates reagieren:



Triphenylformazan erleidet unter dem Einfluss von LAH eine hydrierende Spaltung der N-N Doppelbindung zum ω -Phenylbenzamidrazon und Anilin. Die C=N Doppelbindung bleibt intakt (326):



M) Quartäre Salze

Von P. Karrer, H. Schmid und Mitarbeitern ist gezeigt worden, dass quartäre Ammoniumsalze zyklischer Basen zu o-Dihydroderivaten reduziert werden können (1). Diese Erkenntnis wurde auf Pyryliumsalze übertragen, welche sich ebenfalls zu Dihydroderivaten hydrieren lassen (306). Aus 3,4'-Dimethoxy-2-phenyl-benzopyryliumchlorid entsteht mit LAH in Aether 3,4'-Dimethoxy-2-phenyl-dihydro-benzopyran.

N) Heterozyklen

Allgemein wurde die Beobachtung gemacht, dass N-Heterozyklen mit LAH unter Bildung einer Dihydroverbindung reagieren, wenn nicht sterische Einflüsse vorhanden sind (328, 329). So kann Phenazin zu Dihydrophenazin reduziert werden. Die Hydrierungsprodukte des Pyridins und Chinolins sind allerdings unbeständig, stabiler ist dasjenige des Acridins.

Eine interessante Aufspaltung des Ringes erleidet trans-Oxazolin, das bei der Behandlung mit LAH threo-Phenylserinol ergibt (330). Durch die Reduktion der Estergruppe nimmt wahrscheinlich die Stabilität des Oxazolinringes derart ab, dass sich der Ring unter dem Einfluss hydrolysierender Säuren öffnet. Ebenso erfährt 2-Oxo-Indolizin durch LAH eine Ringöffnung zum β - (α -Piperidyl)-propionaldehyd (331). A. Mustafa fand, dass NN'-Diarylsulfonyl-derivate von Dianthraniliden mit LAH in fast quantitativer Ausbeute in O-Arylsulfonylamidobenzylalkohole übergehen (332).

O) Laktone, Laktame

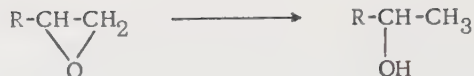
β -, γ - und δ -Laktone werden durch Reduktion mit LAH in Dióle übergeführt (1). Die Methode wird oft angewandt um Laktonringe in Naturprodukten aufzusprengen, was unter Schonung etwa vorhandener Doppelbindungen erfolgt (338, 335).

Die Reduktion von Laktamen ergibt die sauerstofffreien Basen. Naphtostyriole sind auf diese Art und Weise reduziert worden (29). 5-Methoxynaphtostyrol liess sich in Dioxan glatt zu 5-Methoxy-Benz(cd)indolin hydrieren, während die Reduktion von 5-Oxy-Naphtostyrol weniger glatt verlief, (339).

Neuerdings ist es auch gelungen Laktame unter Einwirkung von LAH in Aldehyde überzuführen (340). So wird N-Methyl- α -pyrrolidon durch das Hydrid in einen zyklischen sekundären Alkohol verwandelt, der reduktiv zum Aldehyd aufgespalten wird. Dies führt zu einem gangbaren Weg für die Darstellung von sonst schwer zugänglichen ω -Aminoaldehyden, die für die Synthese von Alkaloiden wie Hygrin, Cuskygrin und Methylisopelletierin Bedeutung haben.

P) Epoxyde

Die Aufspaltung von Epoxyden mit LAH ist in der Chemie der Steroide und Alkaloide häufig angewendet worden:



Die Reaktion benötigt für ein Mol Epoxyd $1/4$ Mol LiAlH_4 . Epoxyde von Zuckern sind oft direkt in die Desoxyzucker übergeführt worden (1). Die Behandlung von β -Methyl-2,3-anhydro-D-ribosid mit LAH zeitigt einen Sirup, in dem durch positiven Dische-Diphenylamin Test die Anwesenheit eines 2-Desoxy-D-ribosederivates nachgewiesen wurde (342).

Die in der Oestran- und Androstan-Reihe mit Benzopersäure gebildeten 16, 17-Oxyde werden durch LAH zu 17 α -Oxyderivaten reduziert (347).

Q) Halogenverbindungen

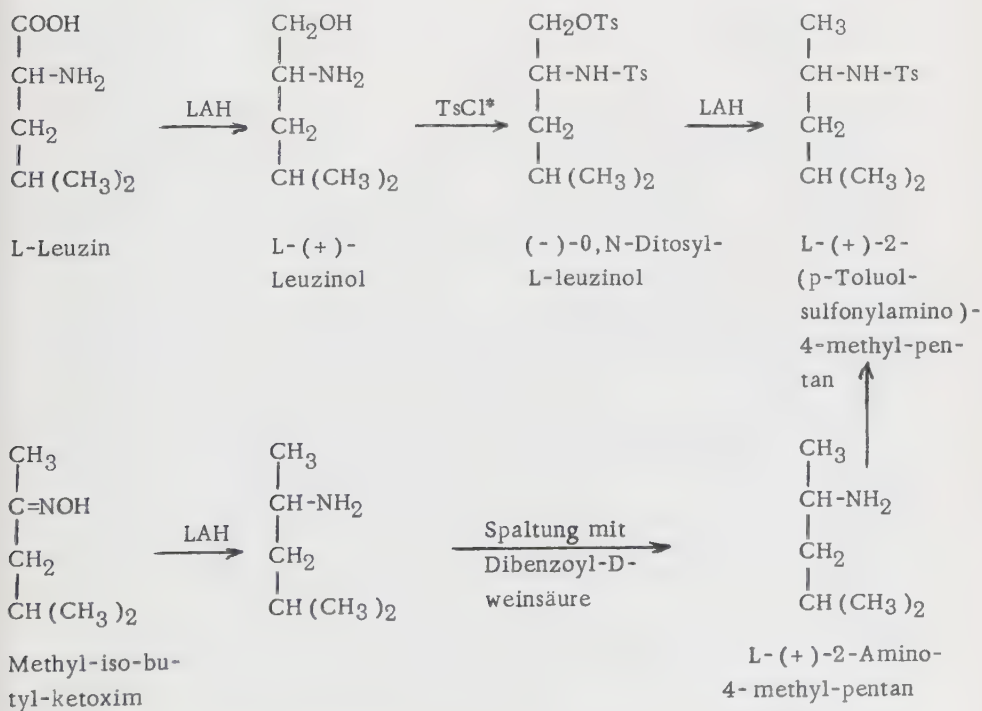
LAH vermag organisch gebundenes Halogen durch Wasserstoff zu ersetzen. Die Reaktion verläuft relativ träge, ihre Geschwindigkeit nimmt in der Reihenfolge $\text{J} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ ab (2).

Cis-1,4-Dichlorbuten wird in cis-Buten-2 übergeführt (299). Der sterische Verlauf der Reduktion von tertiären Halogeniden ist von E.L. Eliel und J.P. Freeman am Beispiel der optisch aktiven 2-Chlor-2-phenyl-1-propionsäure untersucht worden (302).

Halogenhaltige metallorganische Verbindungen können zu den halogenfreien Produkten reduziert werden. Dibromdiphenylgerman und Bromtriphenylgerman werden durch LAH zu einem Gemisch von Diphenylgerman und Triphenylgerman hydriert (294, 295). Bis-(dimethyl-amino) borchlorid wird durch überschüssiges LAH in den entsprechenden Borwasserstoff übergeführt. Infolge Disproportionierung entsteht dabei etwas Tris-(dimethylamino)-bor (305).

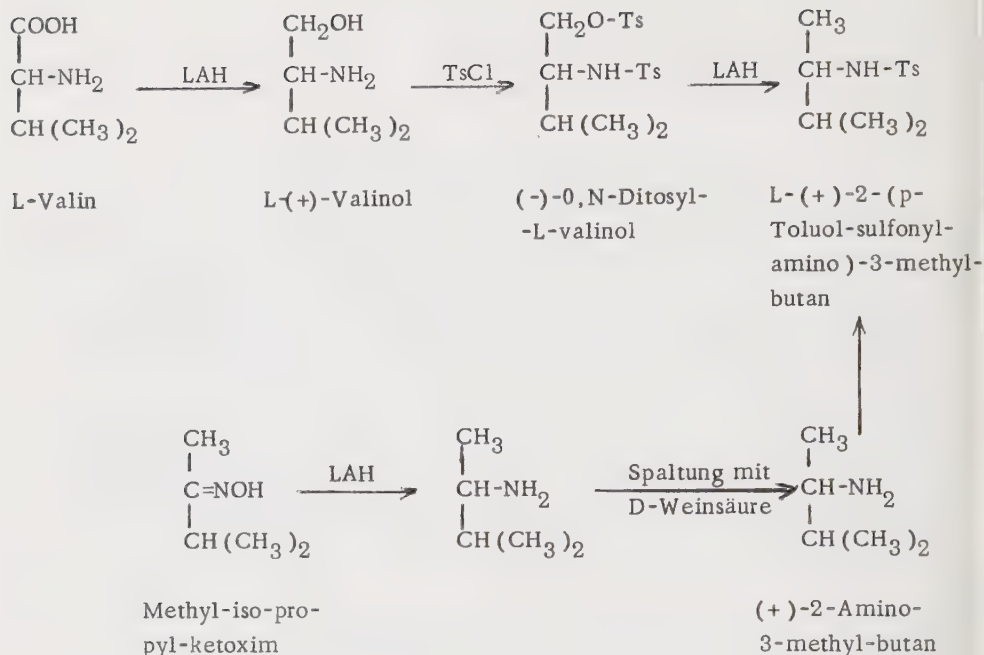
EXPERIMENTELLER TEIL

Die praktischen Arbeiten der vorliegenden Dissertation untersuchten die konfigurativen Beziehungen der optisch aktiven Formen von 2-Amino-4-methyl-pentan und 2-Amino-3-methyl-butan zu optisch aktiven Aminosäuren. Zum Beweis, dass (+)-2-Amino-4-methyl-pentan in seiner Konfiguration mit L-Leuzin übereinstimmt, wurde L-Leuzin in L-(+)-2-(p-Toluolsulfonyl-amino)-4-methyl-pentan übergeführt und mit dem durch Synthese dargestellten Produkt verglichen. In analoger Weise wurde bewiesen, dass (+)-2-Amino-3-methyl-butan gleiche Konfiguration wie L-Valin hat. Die dazu benützten Wege ergeben sich aus folgenden Formelbildern:



* TsCl = p-Toluolsulfosäurechlorid

** Ts = p-Toluolsulfonyl



TOSYLIERUNG VON L-(+)-LEUZINOL *)

2,0 g L-(+)-Leuzinol löste man in 8 cm³ abs. Pyridin und kühlte die Lösung in Eis. Unter ständigem Umschwenken tropfte man hierauf eine auf 0° gekühlte Lösung von 8,5 g (2,6 Mol) p-Toluol-sulfosäurechlorid in 20 cm³ abs. Pyridin zu. Das Reaktionsgemisch blieb vorerst 2 Std. in Eis, dann ca. 60 Std. bei Zimmertemp. stehen. Die anfangs schwach gelbe Lösung verfärbte sich im Laufe der Zeit tiefrot und es kristallisierten lange Nadeln von Pyridinhydrochlorid aus. Das Pyridin destillierte man im Vacuum bei möglichst tiefer Temperatur (ca. 25 - 30°) ab und versetzte den Rückstand unter Eiskühlung mit 10 cm³ Wasser. Die Flüssigkeit wurde nun mit insgesamt 200 cm³ Essigester ausgeschüttelt; die vereinigten Extrakte wurden mit 0,1 n HCl und mehrmals mit Wasser ausgewaschen. Nachdem der Extrakt mit Aktivkohle entfärbt worden war, wurde er im Vacuum eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Oel nahm man in wenig Aether auf und

*) Der Aminoalkohol wurde durch Reduktion des Leuzin-isopropyl-esters mittels LiAlH₄ dargestellt. Vgl. P. Karrer, P. Portmann und M. Suter, Helv. 31, 1620 (1948).

kristallisierte das Ditosylderivat des Leuzinols aus wenig Petroläther. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aether-Petroläther und Trocknung der Substanz im Hochvacuum über P_2O_5 bei 50° zeigte sie folgende Daten: Smp. $103-104^{\circ}$.

$C_{20}H_{27}O_5NS_2$	Ber.	C	56,44	H	6,39	N	3,28 %
(425,2)	Gef.	"	56,30	"	6,45	"	3,43 %

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0,905 \times 9,68}{1 \times 0,200 \times 0,79} = -55,4^{\circ} \quad (\text{in Aethanol})$$

Ausbeute an 0,N-Ditosyl-L-leuzinol: 5,3 g, d.h. ca. 73 % d. Th.

REDUKTION DER DITOSYLVERBINDUNG

5,0 g L-(-)-Leuzinolditosylat löste man in 100 cm^3 abs. Aether und tropfte die Lösung unter mechanischem Rühren zur Suspension von 0,65 g $LiAlH_4$ in 50 cm^3 abs. Aether. Nach beendeter Zugabe hielt man das Reaktionsprodukt während 6 Std. unter Rückfluss am Sieden. Hierauf kühlte man den Kolben in Eis und zerstörte das überschüssige Hydrid durch vorsichtige Zugabe von 3 cm^3 Wasser. Den Hydroxydniederschlag liess man sich absetzen und dekantierte die ätherische Lösung.

Nachdem der Niederschlag dreimal mit Aether ausgekocht worden war, trocknete man die vereinigten Lösungen über Natriumsulfat. Die Destillation ergab als Rückstand ein schwach gelbgefärbtes Oel, das bei -20° kristallisierte. Das Produkt, (+)-2-(p-Toluol-sulfonylamino)-4-methyl-pentan, wurde aus Leichtbenzin umkristallisiert und im Vacuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 2,4 g, d.h. 80 % d. Th. Smp. $62-63^{\circ}$.

$C_{13}H_{21}O_2SN$	Ber.	C	61,12	H	8,28	N	5,49 %
(255,2)	Gef.	"	61,55	"	8,59	"	5,70 %

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+0,12 \times 7,7738}{1 \times 0,8106 \times 0,7911} = +1,4^{\circ} \quad (\text{in Alkohol})$$

1. Methyl-isobutyl-ketoxim

Zu der Mischung von 40 g Methyl-isobutylketon und 30 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 40 cm³ Wasser wurde unter kräftigem Turbinieren eine Lösung von 23 g Kaliumhydroxyd in 40 cm³ Wasser langsam zutropft. Nachdem man bei Zimmertemperatur während 3 Std. gerührt hatte, schüttelte man die obere, ölige Schicht dreimal mit je 100 cm³ Aether aus. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation bei gewöhnlichem Druck ergab einen kleinen Vorlauf bestehend aus unverändertem Keton. Das Oxim destillierte zwischen 172-175°. Die Fraktion wog 38 g (82 % d. Th.).

2. Hydrierung des Ketoxims

20 g Ketoxim löste man in 40 cm³ abs. Aether und liess die Lösung unter Rühren zur Suspension von 4,5 g LiAlH₄ in 100 cm³ abs. Aether tropfen. Nach vollendeter Zugabe des Oxims hielt man 7 Std. lang im Sieden. Dann zerstörte man das überschüssige Hydrid durch sorgfältiges Zutropfen von 5 cm³ Wasser, liess den Hydroxydniederschlag sich absetzen und dekantierte die Aetherlösung. Der Niederschlag wurde dreimal mit Aether ausgekocht, und der Aether über eine Kolonne abdestilliert. Die Ausbeute an Amin (Sdp. 104-106°) betrug 3,8 g. Das nicht reduzierte Oxim wurde durch Destillation zurückgewonnen und erneut der Reduktion unterworfen. Auf diese Art wurden insgesamt 8,1 g 2-Amino-4-methyl-pentan erhalten.

3. Spaltung des 2-Amino-4-methyl-pentans in opt. Antipoden

7,0 g Amin wurden in 15 cm³ abs. Alkohol gelöst und in der Hitze mit 24,2 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 200 cm³ abs. Alkohol versetzt. Die Lösung liess man bei Zimmertemperatur stehen. Am andern Tage hatte sich ein feinkristalliner Niederschlag gebildet, der abfiltriert wurde (10 g). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol war die optische Drehung konstant geworden. Smp. 190°;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{-1,02 \times 7,8173}{1 \times 0,1113 \times 0,793} = 90,3^{\circ} \quad (\text{in Alkohol})$$

Analyse: (berechnet für saures Salz)

$C_{24}H_{29}O_8N$	Ber.	C	62,74	H	6,31	N	3,05 %
(459,24)	Gef.	"	62,65	"	6,00	"	3,39 %

4. (+)-2-Amino-4-methyl-pentan

5,7 g Dibenzoyl-D-weinsaures Salz löste man in der kleinstmöglichen Menge Wasser und überschichtete die Lösung mit Aether. Unter Umrühren und Kühlen in Eis gab man soviel Kaliumkarbonat zu, bis die wässrige Phase alkalische Reaktion zeigte. Die ätherische Schicht trennte man ab und schüttelte die wässrige Phase mehrmals mit Aether aus. Der Aether wurde nach Trocknung über Natriumsulfat über eine Kolonne abdestilliert. Den Rückstand fraktionierte man aus einem Claisen-Kolben. Ein stark nach Amin riechender Vorlauf ging schon bei 70 - 100° über. Die Fraktion zwischen 105-107° (0,9 g) wurde aufgefangen.

$$\left[\alpha \right]_D^{19} = \frac{+ 0,09 \times 2,0654}{0,2 \times 0,3116 \times 0,703} = + 4,2^{\circ} \text{ (in Methanol)}$$

5. Tosylierung des Amins

0,5 g Amin löste man in 3 cm³ abs. Pyridin und kühlte die Lösung in Eis. Dann liess man langsam unter Umschütteln 1,2 g p-Toluolsulfosäurechlorid in 5 cm³ abs. Pyridin zutropfen. Die Lösung blieb vorerst 2 Std. in Eis, dann ca. 48 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf gab man zu der tiefroten Lösung - wiederum unter Eiskühlung - 5 cm³ Wasser und schüttelte sie mehrmals mit Essigester aus. Der Extrakt wurde mehrere Male mit Wasser gewaschen. Nach Entfärben mit Aktivkohle dampfte man zum Oel ein. Dieses liess sich bei guter Kühlung aus Petroläther kristallisieren. Nach mehrmaligem Umkristallisieren lag der Smp. bei 62-64°. Der Misch.-Smp. mit dem aus L-Leuzin gewonnenen (+)-2-(p-Toluolsulfonyl-amino)-4-methyl-pentan zeigte keine Depression.

$C_{13}H_{21}O_2NS$	Ber.	C	61,12	H	8,28	N	5,49 %
(255,2)	Gef.	"	61,08	H	8,39	"	5,50 %

$$\left[\alpha \right]_D^{17} = \frac{+ 0,19 \times 6,7864}{1 \times 0,7732 \times 0,792} = + 2,1^{\circ} \text{ (in Aethanol)}$$

TOSYLIERUNG VON L-(+)-VALINOL *)

Die Lösung von 3,7 g L-(+)-Valinol in 12 cm³ abs. Pyridin wurde in Eis gekühlt und tropfenweise unter Umschwenken mit einer Lösung von 18,5 g p-Toluolsulfosäurechlorid in 40 cm³ abs. Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch, das sich augenblicklich rot färbte, blieb einige Std. in Eis, später 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wurde die Masse auf wenig Eis gegossen und mehrmals mit Essigester ausgezogen. Den Extrakt wusch man mit 0,1 n HCl pyridinfrei und hernach mit Wasser neutral. Nach Trocknung der Lösung über Natriumsulfat liess sich der Rückstand durch Umkristallisieren aus Alkohol reinigen. Ausbeute an L-(+)-Valinol-ditosylat 7,8 g (52 % d. Th.). Smp. 110-111°.

C ₁₉ H ₂₅ O ₅ S ₂ N	Ber.	C	55,43	H	6,12	N	3,41 %
(411,3)	Gef.	"	55,20	"	6,04	"	3,43 %

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1,18 \times 14,9958}{1 \times 0,2084 \times 1,489} = -57,2^\circ \text{ (in Chlf.)}$$

REDUKTION DER DITOSYLVERBINDUNG

7,3 g Ditosylat, gelöst in 100 cm³ trockenem Tetrahydrofuran, liess man unter Rühren zu einer Suspension von 3,5 g LiAlH₄ in 100 cm³ Tetrahydrofuran zutropfen und kochte nach beendeter Zugabe 3 Std. am Rückfluss. Nach der Zerstörung des überschüssigen Hydrids mit 3 cm³ Wasser wurde vom Niederschlag dekantiert, und derselbe mit Essigester mehrmals ausgekocht. Der Rückstand der vereinigten Extrakte bestand aus einem gelben Oel (3,4 g), welches nach tagelangem Stehen bei -15° kristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Leichtbenzin und Trocknung der Verbindung über P₂O₅ bei Zimmertemperatur zeigte sie folgende Daten: Smp. 44-46°.

C ₁₂ H ₁₉ O ₂ SN	Ber.	C	59,70	H	7,93	N	5,81 %
(241,2)	Gef.	"	60,03	"	8,17	"	6,17 %

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0,49 \times 9,2463}{1 \times 0,2516 \times 0,793} = +22,6^\circ \text{ (in Aethanol)}$$

Es handelt sich um das (+)-2-(p-Toluolsulfonyl-amino)-3-methyl-butan.

*) P. Karrer, P. Portmann und M. Suter, Helv. 32, 1156 (1949).

SYNTHESE DES (+)-2-(p-TOLUOLSULFONYL-AMINO)-3-METHYL-BUTANS

1. Druckhydrierung des Methyl-isopropyl-ketoxims *)

25 g Methyl-isopropyl-ketoxim wurden in 300 cm³ Methanol gelöst und im Druckautoklaven in Gegenwart von ca. 7 g Raney-Nickel-Katalysator reduziert. Die Hydrierung erfolgte bei einem Druck von 50 Atm. und einer Temperatur von 70-80° während 6 Stunden. Die Lösung wurde während der Hydrierung mechanisch gerührt. Nach beendeter Reduktion wurde vom Katalysator abfiltriert, und die alkoholische Aminlösung mit 5-n. HCl auf Methylrot titriert. Die schwachsaure Lösung dampfte man im Vacuum zur Trockene ein. Das Hydrochlorid wurde zur Entfernung von nicht hydriertem Ketoxim mit Aether ausgekocht, dann in möglichst wenig Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit wasserfreier Pottasche zu einem Brei verrieben, den man mit insgesamt 400 cm³ Aether extrahierte. Nach Trocknung der Lösung über Natriumsulfat fraktionierte man den Aether über eine Kolonne. Die über 45° siedende Fraktion wurde aus einem Claisen-Kolben destilliert. Die zwischen 78-81° übergehende Hauptfraktion des 2-Amino-3-methyl-butans wog 15 g.

SPALTUNG DES AMINS IN DIE OPTISCHEN ANTIPODEN

10 g Amin löste man in 50 cm³ abs. Alkohol und versetzte die Lösung mit 17,2 g D-Weinsäure in 200 cm³ siedendem abs. Alkohol. Beim Erkalten begann ein voluminöser Niederschlag auszufallen, der am andern Tag auf einer Nutsche gesammelt wurde. Die ursprüngliche optische Drehung von +15,3° stieg nach häufigem Umkristallisieren aus einer Mischung von Methanol und Azeton (2:1) auf +19,8°. Smp. 153°.

C ₉ H ₁₉ O ₆ N	Ber.	C	45,55	H	8,07	N	5,91 %
(237,16)	Gef.	"	45,65	"	8,09	"	5,86 %

$$\left[\alpha \right]_D^{18} = \frac{+0,535 \times 10,0896}{1 \times 0,2714} = +19,8 \pm 0,2^\circ \quad (\text{in Wasser})$$

11,3 g des vorherbeschriebenen sauren Salzes des 2-Amino-3-methyl-butans löste man in 10 cm³ Wasser und verrieb die Lösung mit wasserfreier Pottasche zu einem Brei. Dieser wurde mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung zeigte das Amin ohne Lösungsmittel folgende Drehung:

*) Methyl-isopropyl-ke-ton, Organic Syntheses, Bd. 13, S. 68.

Methyl-isopropyl-ketoxim, J. Chem. Soc. 1935, 414.

$$\left[\alpha\right]_{\text{D}}^{18} = \frac{-0,16}{0,25 \times 0,766} = -0,84^{\circ}$$

(+)-2-(p-TOLUOLSULFONYL-AMINO)-3-METHYL-BUTAN

1 g Amin löste man in 3 cm³ trockenem Pyridin und setzte tropfenweise unter Umschwenken in Eiswasser die Lösung von 2,8 g Tosylchlorid in 10 cm³ abs. Pyridin hinzu. Nachdem die Lösung eine Std. in Eis, dann 30 Std. bei Zimmertemperatur stehengeblieben war, wurde das Tosylat nach Zusatz von wenig Wasser zur Pyridinlösung mit Essigester ausgeschüttelt. Den Extrakt entfärbte man durch Kochen mit Aktivkohle und kristallisierte den Rückstand aus Ligroin. Die Substanz wurde am Hochvacuum über P₂O₅ bei Zimmertemperatur getrocknet. Der Smp. der Verbindung lag bei 45-47^o und zeigte in Mischung mit (+)-2-(p-Toluolsulfonyl-amino)-3-methyl-butan aus L-(+)-Valinol keine Depression.

C ₁₂ H ₁₉ O ₂ NS	Ber.	C	59,70	H	7,93	N	5,80 %
(241,22)	Gef.	"	59,23	"	7,40	"	5,60 %

$$\left[\alpha\right]_{\text{D}}^{20} = \frac{+0,31 \times 7,701}{1 \times 0,180 \times 0,793} = +16,7^{\circ} \quad (\text{in Aethanol})$$

Da die optische Aktivität des synthetisierten Produktes (+ 16,7^o) diejenige des aus L-Valin gewonnenen (+ 22,6^o) nicht erreicht, muss angenommen werden, dass ersteres nicht in optischer reiner Form vorlag.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) U. Solms, *Chimia* 5, (2) 25 (1951)
- 2) W.G. Brown, *Org. Reactions* 6, 469 (1951)
- 3) *Pharmazie* 5, 306 (1950)
- 4) A.J. Krajekman, *Manuf. Chem. pharm. fine chem. Tr. J.* 22, 147 (1951)
- 5) *Chemszky Listy* 309, (1951)
- 6) G. Carrière, *Chem. pharm. Tecknick* 161 (1951)
- 7) J.I.W. Roginskaja, *Fortsch. Chem.*, 21, 3 (1951)
- 8) A.E. Finholt, A.C. Bond jun., und H.I. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 1199 (1947)
- 9) E. Wiberg und M. Schmidt, *Z. Naturforsch* 7b, 59 (1952)
- 10) J.A. Krynetsky, J.E. Johnson und H.W. Carhart, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 486 (1948)
- 11) H.E. Zaugg und W.M. Lauer, *Anal. Chem.* 20, 1026 (1948)
- 12) F.A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 305 (1949)
- 13) T.R.P. Gibbs jun., *Metal Hydrides, Inc.*, U.S. Pat. 2468260
- 14) L.W. Treyoy und W.G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1675 (1949)
- 15) G. Wittig und P. Hornberger, *Annalen* 577, 11 (1952)
- 16) R.T. Gilsdorf und F.F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4327 (1950)
- 17) R.T. Gilsdorf und F.F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1837 (1952)

C-C - DOPPEL- UND DREIFACHBINDUNGEN

- 18) S.P. Ligthelm, E. von Rudolff und D.A. Sutton, *J. Chem. Soc.* 1950, 3187
- 19) R.W. Freedmann und E.I. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2366 (1951)
- 20) A.S. Spriggs, C.M. Hill und G.W. Senter, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1555 (1952)
- 21) G.E. Benedict und R.R. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5444 (1951)
- 22) J. Attenburrow et al., *J. Chem. Soc.* 1952, 1094
- 23) L.H. Briggs und R.H. Locker, *J. Chem. Soc.* 1950, 3020
- 24) Sampey und Cox, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1507 (1949)

- 25) J. Goodman, J.Chem.Soc. 1951, 846
- 26) J. Goodman, J.Chem.Soc. 1951, 2209
- 27) E.D. Bergmann et al., Bull.Soc.Chim.France 703, (1952)

KARBONYLVERBINDUNGEN

- 28) C.S. Marvel und H.W. Hill jun., J.Am.Chem.Soc. 73, 481 (1951)
- 29) A. Stoll, Th. Petrzilka und J. Rutschmann, Helv. 33, 2254 (1950)
- 30) M. Viscontini und C. Ebnöther, Helv. 34, 116 (1951)
- 31) V. Prelog et al., Helv. 33, 2243 (1950)
- 32) A.J. Birch, J.Chem.Soc. 1950, 2325
- 33) J. Booth, E. Boyland und E.E. Turner, J. Chem.Soc. 1950, 2808
- 34) G.M. Badger et al., J.Chem.Soc. 1950, 2326
- 35) N.H. Cromwell und Kwang-Chung Tsou, J.Org.Chem. 15, 1219 (1950)
- 36) V. Boekelheide und E.J. Agnello, J.Am.Chem.Soc. 72, 5005 (1950)
- 37) K. Eiter und O. Svierak, Monatshefte 82, 186 (1951)
- 38) D.S. Noyce und D.B. Denney, J.Am.Chem. Soc. 72, 5743 (1950)
- 39) T.R. Ames, T.G. Halsall und E.R.H.Jones, J.Chem.Soc. 1951, 450
- 40) H. Felkin, Comptes Rendus 231, 1316 (1950)
- 41) M. Kates und L. Marion, Canad.J.Chem. 29, 37 (1951)
- 42) R. Mirza und R. Robinson, Nature 166, 997 (1950)
- 43) A.L. Wilds et al., J.Am.Chem.Soc. 72, 5524 (1950)
- 44) F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser, Monatshefte 82, 551 (1951)
- 45) Prostenik und J. Biscan, Arhiv Kem. 22, 177 (1950)
- 46) V. Prelog et al., Helv. 34, 1962 (1951)
- 47) E.L. May und E. Mosettig, J.Am.Chem.Soc. 73, 1301 (1951)
- 48) L. Ruzicka et al., Helv 33, 1893 (1950)
- 49) O. Schnider und J. Hellerbach, Helv. 34, 2218 (1951)
- 50) V. Boekelheide und J.H. Mason, J.Am.Chem.Soc. 73, 2356 (1951)
- 51) R.L. Wear, J.Am.Chem.Soc. 73, 2390 (1951)
- 52) E. Kretz, J.M. Müller und E. Schlittler, Helv. 35, 520 (1952)
- 53) T. Habgood, L. Marion und H. Schwarz, Helv. 35, 638 (1952)
- 54) E. Boyland und D. Manson, J.Chem.Soc. 1951, 1837
- 55) J.W. Cook, J. Jack und J.D. Lardon, J.Chem.Soc. 1952, 607
- 56) A. Sandoval et al., J.Am.Chem.Soc. 73, 3820 (1951)
- 57) Ch. Dufraisse, A. Etienne und R. Bucourt, Comptes Rendus 233, 1401 (1951)
- 58) St.P.Findlay und L.F.Small, J.Am.Chem.Soc. 73, 4001 (1951)
- 59) L. Schieler und R.D. Sprenger, J. Am.Chem.Soc. 73, 4045 (1951)
- 60) H.M E. Cardwell et al., Chemistry and Industry 1951, 389

- 61) O. Schnider und A. Grüssner, *Helv.* 34, 2211 (1951)
- 62) L.H. Sarett, M. Feurer und K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1777 (1951)
- 63) V. Boekelheide, W.E. Langeland und Chu-tsin Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2432 (1951)
- 64) J. Romo et al., *J. Org. Chem.* 16, 1873 (1951)
- 65) J.B. Henbest, *J. Chem. Soc.* 1951, 1074
- 66) M. Orchin und L. Reggel, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 436 (1951)
- 67) V. Prelog et al., *Helv.* 34, 1139 (1951)
- 68) J. Schmutz, H. Schaltegger und M. Sanz, *Helv.* 34, 1111 (1951)
- 69) B. Witkop, J.B. Patrick und M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2641 (1951)
- 70) Ciba Ltd. Swiss 274087 (1951)
- 71) Y. Sato und W.A. Jakobs, *J. Biol. Chem.* 191, 63 (1951)
- 72) J. Romo, G. Rosenkranz und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4961 (1951)
- 73) H. Dannenberg und H. Brachert, *Berichte* 84, 504 (1951)
- 74) M.S. Newman und N.C. Deno, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 3644 (1951)
- 75) J.P. Blanchard und H.L. Goering, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5863 (1951)
- 76) A.L. Palomo Coll, *A finidad* (3) 27, 549 (1950)
- 77) R. Yashin, G. Rosenkranz und C. Dierassi, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4564 (1951)
- 78) J. Pataki, G. Rosenkranz und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5375 (1951)
- 79) A.W. Nineham, *J. Chem. Soc.* 1951, 635
- 80) E.A. Brande und W.F. Forbes, *Nature* 168, 874 (1951)
- 81) R.K. Ness, H.G. Fletcher jun. und C.S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4759 (1951)
- 82) C. Djerassi, R. Yashin und G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 422 (1952)
- 83) K.M. Beck, K.E. Hamlin und A.W. Weston, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 605 (1952)
- 84) W.J. Horton und F.E. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 758 (1952)
- 85) L.H. Sarett et al., *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1393 (1952)
- 86) L. Ruzicka et al., *Helv.* 35, 66 (1952)
- 87) P. Karrer und H. Krishna, *Helv.* 35, 459 (1952)
- 88) K. Banholzer, Tod W. Campbell und H. Schmid, *Helv.* 35, 1577 (1952)
- 89) V. Prelog, K. Schenker und H.H. Günthard, *Helv.* 35, 1598 (1952)
- 90) S.A. Julia, Pl. A. Platner und H. Heusser, *Helv.* 35, 665 (1952)
- 91) M.V. Mijovic et al., *Helv.* 35, 964 (1952)
- 92) V. Prelog und M. Osgan, *Helv.* 35, 986 (1952)
- 93) E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann, *Helv.* 35, 1235 (1952)
- 94) L. Ruzicka et al., *Helv.* 35, 2073 (1952)

- 95) J. Druey und A. Hüni, *Helv.* 35, 2301 (1952)
- 96) R. Vonderwahl und H. Schinz, *Helv.* 35, 2368 (1952)
- 97) R. Helg und H. Schinz, *Helv.* 35, 2406 (1952)
- 98) J. English jun. und V. Lamberti, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1909 (1952)
- 99) R.P. Mariella und A.J. Havlik, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1915 (1952)
- 100) H.R. Snyder, C.B. Thompson und R.L. Hinman, *J. Am. Chem. Soc.* 74,
2009 (1952)
- 101) B. Belleau und T.F. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 2816 (1952)
- 102) R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* 74, 4223 (1952)
- 103) C.L. Browne und R.E. Lutz, *J. Org. Chem.* 17, 1187 (1952)
- 104) E.L. May und N.B. Eddy, *J. Org. Chem.* 17, 1210 (1952)
- 105) B.R. Baker, R.E. Schaub und J.H. Williams, *J. Org. Chem.* 17, 116
(1952)
- 106) G. Rosenkranz, J. Pataki und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* 17, 290 (1952)
- 107) R.B. Moffet und J.L. White, *J. Org. Chem.* 17, 407 (1952)
- 108) L.H. Schwartzman und G.F. Woods, *J. Org. Chem.* 17, 492 (1952)
- 109) A.F. Wagner, N.E. Wolff und E.S. Wallis, *J. Org. Chem.* 17, 529 (1952)
- 110) M.I. Bowman, C.C. Ketterer und G. Dinga, *J. Org. Chem.* 17, 563 (1952)
- 111) A. Treibs und H. Scherrer, *Annalen* 577, 139 (1952)
- 112) F. Bohlmann, *Berichte* 85, 386 (1952)
- 113) B. Witkop, J.B. Patrik und H.M. Kissmann, *Berichte* 85, 949 (1952)
- 114) E.D. Bergmann et al., *Bull. Soc. Chim. France*, 78 (1952)
- 115) E.D. Bergmann, Y. Hirshberg und D. Lavie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 268
(1952)
- 116) O. Hromatka und C. Skopalik, *Monatshefte* 83, 38 (1952)
- 117) E. Höfling, H. Lieb und W. Schöniger, *Monatshefte* 83, 60 (1952)
- 118) F. Galinovsky, O. Vogel und R. Weiser, *Monatshefte* 83, 114 (1952)
- 119) F. Galinovsky, O. Vogel und W. Moroz, *Monatshefte* 83, 242 (1952)
- 120) F. Petuely und H.F. Bauer, *Monatshefte* 83, 758 (1952)
- 121) D.R.H. Barton und N.J. Holners, *J. Chem. Soc.* 1952, 78
- 122) D.K. Patel et al., *J. Chem. Soc.* 1952, 161
- 123) H.B. Henbest und G. Woods, *J. Chem. Soc.* 1952, 1150
- 124) A. Mustafa und M. Hilmy, *J. Chem. Soc.* 1952, 1343
- 125) D.E. Ames und R.E. Bowman, *J. Chem. Soc.* 1952, 1057
- 126) C.W. Shoppee und G.H.R. Summers, *J. Chem. Soc.* 1952, 1786
- 127) B. Ellis und V. Petrow, *J. Chem. Soc.* 1952, 2246
- 128) C.W. Gremhalgh, H.B. Henbest und E.R.H. Jones, *J. Chem. Soc.* 1952,
2375

- 129) A.C.Oh, M.F.Murray und R.L. Pederson, J.Chem.Soc. 1952, 1239
- 130) F.L. Weisenborn und D. Taub, J.Chem.Soc. 1952, 1329
- 131) St.F.Findlay, J.Am.Chem.Soc. 73, 3008 (1951)
- 132) A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka, Helv. 34, 1544 (1951)
- 133) P.P.T. Sah, Z. Vit.-Horm,-u.Ferm.forsch. 3, 324 (1950)
- 134) H. Dahn, U. Solms und P. Zoller, Helv. 35, 2117 (1952)

ESTERREDUKTIONEN

- 135) K. Seitz, G. Büchi und O. Jeger, Helv. 33, 1746 (1950)
- 136) M. Viscontini und C. Ebnöther, Helv. 34, 116 (1951) vergl. 30
- 137) M. Abdei-Akher und F. Smith, Nature 166, 1038 (1950)
- 138) G.R. Clemo und B.K. Davison, J.Chem.Soc. 1951, 447
- 139) G.M. Badger et al., J.Chem.Soc. 1950, 2326 vergl. 34
- 140) Kwang-Chung Tsou und N.H.Cromwell, J.Org.Chem. 15, 1293 (1950)
- 141) L.H. Conover und D.S. Tarbell, J.Am.Chem.Soc. 72, 5221 (1950)
- 142) K. Freudenberg und G. Gehrke, Berichte 84, 443 (1951)
- 143) Y. Sato und W.A. Jakobs, J. Biol.Chem. 191, 63 (1951) vergl. 71
- 144) R. Paul und S. Tchelitcheff, Comptes Rendus 232, 1939 (1951)
- 145) Ch. F. Huebner und G.R. Scholz, J.Am.Chem.Soc. 73, 2089 (1951)
- 146) J. Dvoretzky und G.H. Richter, J.Org.Chem. 15, 1285 (1950)
- 147) R.C. Elderfield und A.P. Gray, J.Org.Chem. 16, 506 (1951)
- 148) K. Brack und H. Schinz, Helv. 34, 1523 (1951)
- 149) K. Winterfeld und C. Heinen, Annalen 573, 85 (1951)
- 150) A. Caliezi, E. Lederer und H. Schinz, Helv. 34, 879 (1951)
- 151) F.N. Lahey und P.H.A. Strasser, J.Chem.Soc. 1951, 873
- 152) J. Straiting und H.J. Backer, Rec.Trav.chim.Pays Bas 70, 389 (1951)
- 153) V. Boekelheide und J.P. Lodge jun., J.Am.Chem.Soc. 73, 3681 (1951)
- 154) K. Hayes und G. Gever, J.Org.Chem. 16, 269 (1951)
- 155) W.B. Wheatley, J.Am.Chem.Soc. 73, 229 (1951)
- 156) L. Ruzicka et al., Helv. 33, 1893 (1950) vergl. 48
- 157) J.D. Billimoria und N.F. McLagan, Nature 167, 81 (1951)
- 158) G.R. Clemo und J. Rudinger, J.Chem.Soc. 1951, 2714
- 159) R.G. Jones und E.C. Kornfeld, J.Am.Chem.Soc. 73, 107 (1951)
- 160) H.H. Zeiss, J.Am.Chem.Soc. 73, 2391 (1951)
- 161) D.H.R. Barton und C.J.W. Brooks, J.Chem.Soc. 1951, 257
- 162) G.I. Gregory und T. Malkin, J.Chem.Soc. 1951, 2453
- 163) M.U. Tsao, J.Am.Chem.Soc. 73, 5495 (1951)
- 164) G. Wittig, P. Davis und G. König, Berichte 84, 627 (1951)

- 165) D.M. Hall, S. Mahboob und E.E. Turner, J.Chem.Soc. 1952, 149
166) H.M. Mosher und J.E. Tessieri, J.Am.Chem.Soc. 73, 4975 (1951)
167) D.H.R. Barton und T. Bruun, J.Chem.Soc. 1951, 2728
168) M.C. Rebstock et al., J.Am.Chem.Soc. 73, 3666 (1951)
169) R. Kuhn und K. Dury, Berichte 84, 848 (1951)
170) P. Karrer, R. Schwyzer und A. Flam, Helv. 35, 851 (1952)
171) L.J. Smith und E.R. Rogier, J. Am.Chem.Soc. 73, 3831 (1951)
172) U. Freudenberg und G. Wilke, Berichte 85, 78 (1952)
173) G.S. Davy, T.G. Halsall und E.R.H. Jones, J.Chem.Soc. 1951, 2696
174) J.S.E. Holker, B.J. Ralph und A. Robertson, J.Chem.Soc. 1951 2346
175) T. Matsukawa und K. Shirakawa, J. Pharm.Soc. Japan 71, 1998 (1951)
176) B.C.L. Weedon und R.J. Woods, J.Chem.Soc. 1951, 2687
177) S. Fallab, Helv. 35, 215 (1952)
178) P. Wieland et al., Helv. 34, 354 (1951)
179) R.E. Holmen und D.D. Carroll, J.Am.Chem.Soc. 73, 1859 (1951)
180) W.F. Huber, J.Am.Chem.Soc. 73, 2730 (1951)
181) V. Boekelheide und E.J. Agnello, J.Am.Chem.Soc. 73, 2286 (1951)
182) L.F. Fieser und S. Rajagopalon, J.Am.Chem.Soc. 73, 118 (1951)
183) D.M. Hall und E.F. Turner, J.Chem.Soc. 1951, 3072
184) P. Mariella und E.P. Belcher, J.Am.Chem.Soc. 73, 2612 (1951)
185) G.W. Moersch, U.S. Pat. 2562113 (1951)
186) K.J. Karrmann, Acta Chem.Scand. 5, 901 (1951)
187) M. Viscontini und K. Adank, Helv. 33, 2251 (1950)
188) G. Carrara et al., Gazz.Chim.Ital. 80, 709 (1950)
189) E. Buchta und H. Bayer, Annalen 573, 277 (1951)
190) J.F. Kerwin et al., J.Am.Chem.Soc. 73, 4162 (1951)
191) H. Zimmermann, V. Prelog und L. Ruzicka, Helv. 34, 1975 (1951)
192) V. Boekelheide und J.P. Lodge, J.Am.Chem.Soc. 73, 3681 (1951)
193) G. Weitzel und J. Wojahn, Hoppe-Seyler 187, 65 (1951)
194) P. Karrer und S. Mainoni, Helv. 34, 2151 (1951)
195) P. Karrer und B.J.R. Nicolaus, Helv. 35, 1581 (1952)
196) P. Karrer und E. Jucker, Helv. 35, (1952)
197) P. Karrer und W. Forter, Helv. 35, 1494 (1952)
198) H. Favre und H. Schinz, Helv. 35, 1632 (1952)
199) A. Caliezi und H. Schinz, Helv. 35, 1637 (1952)
200) A. Ebnöther, Th.M. Meijer und H. Schmid, Helv. 35, 910 (1952)
201) M. Viscontini, Helv. 35, 1802 (1952)
202) R. Helg und H. Schinz, Helv. 35, 2406 (1952)

- 203) M.D. Soffer, R.A. Stewart und G.L. Smith, J.Am.Chem.Soc. 74, 1556
(1952)
- 204) M.S. Newman und M. Wolf, J.Am.Chem.Soc. 74, 3225 (1952)
- 205) H.J. Ringold, G. Rosenkranz und C. Djerassi, J.Am.Chem.Soc. 74, 3318
(1952)
- 206) E.S. Rothmann, M.E. Wall und C.R. Rddy, J.Am.Chem.Soc. 74, 4013
(1952)
- 207) H.M. Kissmann und D.S. Tarbell, J.Am.Chem.Soc. 74, 4317 (1952)
- 208) C.L. Browne und R.E. Lutz, J.Org.Chem. 17, 1187 (1952) vergl. 103
- 209) B.R. Baker, R.E. Schaub und J.H. Williams, J.Org.Chem.17, 116 (1952)
vergl. 105
- 210) A. Treibs und H. Scherrer, Annalen 577, 139 (1952) vergl. 111
- 211) A. Kalojanoff, Annalen 577, 147 (1952)
- 212) I. Elphimoff-Felkin et al., Bull.Soc.Chim.France 252, (1952)
- 213) J. Polonsky, Bull.Soc.Chim.France 649, (1952)
- 214) D. Billet, Bull.Soc.Chim.France 667, (1952)
- 215) F. Galinovsky, O. Vogel und W. Moroz, Monatshefte 83, 242 (1952)
vergl. 119
- 216) K. Eiter und E. Mrazek, Monatshefte 83, 915 (1952)
- 217) K. Eiter und E. Mrazek, Monatshefte 83, 926 (1952)
- 218) S.F. Birch et al., J. Chem.Soc. 1952, 1363
- 219) R.G. Jones, J.Am.Chem.Soc. 74, 1489 (1952)

ORTHOESTERREDUKTION

- 220) C.J. Claus und J.L. Morgenthau, J.Am.Chem.Soc. 73, 5005 (1951)

SÄUREREDUKTIONEN

- 221) V.M. Mitchovitch und M.Lj. Mihailovic, Comptes Rendus, 1238 (1950)
- 222) Ch.C. Price und B.D. Halpern, J.Am.Chem.Soc. 73, 818 (1951)
- 223) C.J. Collins, J.Am.Chem.Soc. 73, 1038 (1951)
- 224) J. Glazer, M. Harris und E.E. Turner, J.Chem.Soc. 1950, 1753
- 225) R.H. Baker und Q.R. Petersen, J.Am.Chem.Soc. 73, 4080 (1951)
- 226) A. Sveinbjornsson und C.A. van der Werf, J.Am.Chem.Soc. 73, 1378
(1951)
- 227) G.E. Benedict und R.R. Russel, J.Am.Chem.Soc. 73, 5444 (1951) vergl.
21
- 228) R.L. Bent et al., J.Am.Chem.Soc. 73, 3100 (1951)

- 229) F. Wessely und W. Swoboda, Monatshefte 82, 437 (1951)
- 230) R. Gaertner, J. Am. Chem. Soc. 73, 3934 (1951)
- 231) R.E. Holmen und D.D. Carroll, J. Am. Chem. Soc. 73, 1859 (1951)
vergl. 179
- 232) R. Adams und J.L. Anderson, J. Am. Chem. Soc. 73, 136 (1951)
- 233) K.W. Rosenmund und F. Zymalkowski, Berichte 85, 152 (1952)
- 234) L.F. Fieser und S. Rajagopalon, J. Am. Chem. Soc. 73, 118 (1951)
vergl. 182
- 235) O. Schwarzkopf, Brit. Pat. 660368 (1951)
- 236) J. Herran et al., J. Orh. Chem. 16, 899 (1951)
- 237) A. Brossi und O. Jeger, Helv. 34, 2446 (1951)
- 238) M.S. Newman und N.C. Deno, J. Am. Chem. Soc. 73, 3644 (1951)
vergl. 74
- 239) R.K. Ness, H.G. Fletcher jun. und C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. 73,
4759 (1951)
- 240) E.T. Mc Bee, J.F. Higgins und O.R. Pierce, J. Am. Chem. Soc. 74,
1387 (1952)
- 241) C.S. Marvel und J.A. Fuller, J. Am. Chem. Soc. 74, 1506 (1952)
- 242) R. Vonderwahl und H. Schinz, Helv. 35, 1997 (1952)
- 243) R. Vonderwahl und H. Schinz, Helv. 35, 2005 (1952)
- 244) W. Kuhn und H. Schinz, Helv. 35, 2008 (1952)
- 245) W. Kuhn und H. Schinz, Helv. 35, 2395 (1952)
- 246) I. Wender et al., J. Am. Chem. Soc. 74, 4079 (1952)
- 247) J.O. Halford und B. Weissmann, J. Org. Chem. 17, 1276 (1952)
- 248) S.W. Pelletier und J.E. Franz, J. Org. Chem. 17, 855 (1952)
- 249) J. Polonsky, Bull. Soc. Chim. France 649, (1952) vergl. 213
- 250) O. Vogl und M. Pöhm, Monatshefte 83, 541 (1952)
- 251) S.K. Chauda et al., J. Chem. Soc. 1952, 1833
- 252) R. Ostwald, P.T. Adams und B.M. Tolbert, J. Am. Chem. Soc. 74, 2425
(1952)

AMIDE, IMIDE, AMIDINE und ANILIDE

- 253) P. de Mayo und W. Rigby, Nature 166, 1075 (1950)
- 254) F. Weygand und D. Tietjen, Berichte 84, 625 (1951)
- 255) St. Chiavarelli und G.B. Marini. Bettolo, Gazz. Chim. Ital. 81, 89
(1950)
- 256) A. Dunet, J. Rollet und A. Willemart, Bull. Soc. Chim. Fr. 17, 877
(1950)

- 257) F. Wessely und W. Swoboda, Monatshefte 82, 437 (1951) vergl. 229
- 258) E.C. Kornfeld, J.Org.Chem. 16, 806 (1951)
- 259) A.L. Morrison, R.F. Long und M. Königstein, J.Chem.Soc. 1951, 952
- 260) Ciba Ltd. Swiss Pat. 273953
- 261) J.A. King, V. Hofmann und F.H. Mc Millan, J.Org.Chem. 16, 1100
(1951)
- 262) K. Eiter, Monatshefte 83, 252 (1952)
- 263) K. Banholzer, Tod W. Campbell und H. Schmid, Helv 35, 1577 (1952)
vergl. 88
- 264) P. Karrer und B.J.R. Nicolaus, Helv. 35, 1581 (1952) vergl. 195
- 265) R.T. Gilsdorf und F.F. Nord, J.Am.Chem.Soc. 74, 1855 (1952)
- 266) G. Wittig und P. Hornberger, Annalen 577, 11 (1952) vergl. 15
- 267) L. Birkofer und A. Birkofer, Berichte 85, 286 (1952)
- 268) O. Klamerth und W. Kutscher, Berichte 85, 444 (1952)
- 269) K. Eiter und E. Mrazek, Monatshefte 83, 915 (1952) vergl. 216
- 270) K. Eiter und E. Mrazek, Monatshefte 83, 926 (1952) vergl. 217
- 271) F. Weygand und G. Eberhard, Z.Angew.Chem. 64, (16) 458 (1952)
- 272) T.W. Campbell und W.W. Kaeding, J.Am.Chem.Soc. 73, 4018 (1951)
- 273) J.A. Kaye und Ch.L. Parris, J. Org.Chem. 16, 1761 (1951)

SCHWEFELVERBINDUNGEN

- 274) H. Rapoport und R.M. Bonner, J.Am.Chem.Soc. 73, 2872 (1951)
- 275) P. Karrer und G. Widmark, Helv. 34, 34 (1951)
- 276) P. Karrer et al., Helv. 34, 1022 (1951)
- 277) L. Field und F.A. Gremwald, J.Org.Chem. 16, 946 (1951)
- 278) P. Karrer und K. Ehrhardt, Helv. 34, 2202 (1951)
- 279) H.R. Bolliger und P. Ulrich, Helv. 35, 93 (1952)
- 280) D.J. Cram, J.Am.Chem.Soc. 74, 2137 (1952)
- 281) M.W. Cronyn, J.Am.Chem.Soc. 74, 1225 (1952)
- 282) A. Ebnöther, Th.M. Meijer und H. Schmid, Helv. 35, 910 (1952)
vergl. 200
- 283) H.R. Bolliger und M. Thürkauf, Helv. 35, 1426 (1952)
- 284) P. Karrer und H. Asmis, Helv. 35, 1926 (1952)
- 285) P. Karrer und R. Saemann, Helv. 35, 1932 (1952)
- 286) H. Schmid und K. Kägi, Helv. 35, 2194 (1952)
- 287) T.L. Cairus et al. J.Am.Chem.Soc. 74, 3982 (1952)
- 288) F.G. Bordwell, W.H. Mc Kellin und D. Babcock, J.Am.Chem.Soc. 73,
5566 (1951)

289) K. Mislow, J. Am. Chem. Soc. 73, 3954 (1951)

290) G. Fodor et al. J. Chem. Soc. 1951, 1858

HALOGENVERBINDUNGEN

291) R.K. Ness, H.G. Fletcher jun. und C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. 72, 4547 (1950)

292) R.E. Lutz, R.L. Wayland und H.G. France, J. Am. Chem. Soc. 72, 5511 (1950)

293) J.H. Wotiz, J. Am. Chem. Soc. 73, 693 (1951)

294) O.H. Johnson und D.M. Harris, J. Am. Chem. Soc. 72, 5564 (1950)

295) O.H. Johnson und D.M. Harris, J. Am. Chem. Soc. 72, 5566 (1950)

296) H. Gilman, M.A. Plunkett und G.E. Dunn, J. Am. Chem. Soc. 73, 1686 (1951)

297) D. Shacklett und H.A. Smith, J. Am. Chem. Soc. 73, 766 (1951)

298) H. Gilman und G.E. Dunn, J. Am. Chem. Soc. 73, 3404 (1951)

299) K. Mislow und H.M. Hellman, J. Am. Chem. Soc. 73, 244 (1951)

300) C. Entel, C.H. Ruoff und H.C. Howard, J. Am. Chem. Soc. 74, 441 (1952)

301) I. Shapiro et al., J. Am. Chem. Soc. 74, 901 (1952)

302) F.L. Eliel und J.P. Freemann, J. Am. Chem. Soc. 74, 923 (1952)

303) Th. Weil, B. Prijs und H. Erlenmeyer, Helv. 35, 617 (1952)

304) R. Cass und G.R. Coates, J. Chem. Soc. 1952, 2246

305) G.R. Coates, J. Chem. Soc. 1950, 3481

QUARTÄRE SALZE

306) P. Karrer und M. Seyhan, Helv. 33, 2209 (1950)

NITRILE

307) M. Yandik und A.A. Larsen, J. Am. Chem. Soc. 73, 3543 (1951)

308) M.U. Tsao, J. Am. Chem. Soc. 73, 5495 (1951) vergl. 163

309) A. Dornow und G. Petsch, Arch. Pharmazie 284 (56), 160 (1951)

310) W. Herz, J. Am. Chem. Soc. 73, 351 (1951)

311) D.K. Patel, J. Chem. Soc. 1952, 161

312) H.R. Nace und B.B. Smith, J. Am. Chem. Soc. 74, 1861 (1952)

313) K. Eiter und E. Mrazek, Monatshefte 83, 915 (1952) vergl. 216 u. 269

NITRVERBINDUNGEN

- 314) R. T. Gilsdorf und F. F. Nord, J. Am. Chem. Soc. 72, 4327 (1950) vergl. 16
- 315) R. T. Gilsdorf und F. F. Nord, J. Am. Chem. Soc. 74, 1837 (1952) vergl. 17
- 316) J. Finkenstein, J. Am. Chem. Soc. 73, 550 (1951)
- 317) A. Dornow und G. Petsch, Arch. Pharmazie 284 (56), 160 (1951) vergl.
309
- 318) J. D. Bu'Lock und J. Harley-Mason, J. Chem. Soc. 1951, 2248
- 319) N. J. Ashley und M. Davis, J. Chem. Soc. 1952, 63

NITROSOVERBINDUNGEN

- 320) C. Hanna und F. W. Schueler, J. Am. Chem. Soc. 74, 3693 (1952)
- 321) M. Viscontini und K. Adank, Helv. 35, 1342 (1952)
- 323) A. J. Vogel et al. J. Chem. Soc. 1952, 514

OXIME

- 324) D. R. Smith, M. Maienthal und J. Tipton, J. Org. Chem. 17, 294 (1952)
- 325) D. S. Tarbell und J. C. Bill, J. Am. Chem. Soc. 74, 1234 (1952)

FORMAZANE, ISOCYANATE

- 326) W. Ried und F. Müller, Berichte 85, 470 (1952)
- 327) J. Straiting, U.S. Pat. 2549991 (1951)

HETEROZYKLEN

- 328) L. Birkofen und A. Birkofer, Berichte 85, 286 (1952) vergl. 267
- 329) F. Bohlmann, Berichte 85, 390 (1952)
- 330) I. Elphimoff-Felkin et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 252 (1952) vergl. 212
- 331) F. Galinovsky, O. Vogel und R. Weiser, Monatshefte 83, 114 (1952)
vergl. 118
- 332) A. Mustafa, J. Chem. Soc. 1952, 2435

LAKTONE, LAKTAME

- 333) J. B. Class und J. G. Aston, J. Am. Chem. Soc. 73, 2359 (1951)
- 334) R. P. Mariella und E. P. Belcher, J. Am. Chem. Soc. 74, 4049 (1952)
- 335) M. Gernonsky, Chem. Listy 45, 392 (1951)

- 336) A.J. Ryer und W.H. Gebert, J.Am.Chem.Soc. 74, 4336 (1952)
- 337) R. Grewe und E. Nolte, Annalen 575, 1 (1952)
- 338) N.L. Drake und E.H. Price, J.Am.Chem.Soc. 73, 201 (1951)
- 339) C.A. Grob und Hj. U. Schmid, Helv. 33, 1955 (1950)
- 340) F. Galinovsky und R. Weiser, Experientia 6, 377 (1950)

OZONIDE

- 341) L. Ruzicka, Helv. 35, 830 (1952)

EPOXYDE

- 342) R. Allerton und W.G. Overend, J.Chem.Soc. 1951 , 1480
- 343) J. Mc Lean, G.A. Silverstone und F.S. Spring, J.Chem.Soc. 1951, 935
- 345) W.A. Jakobs und Y. Sato, J.Biol.Chem. 191, 71 (1951)
- 346) H. Schmid und K. Kägi, Helv. 33, 1582 (1950)
- 347) V. Prelog et al., Helv. 33, 2243 (1950) vergl. 31
- 348) L.H. Briggs und R.L. Locker, J.Chem.Soc. 1950, 3020 vergl. 23
- 349) J.D. Billimoria und N.F. Mc Lagan, Nature 167, 81 (1951) vergl. 157
- 350) J. Pataki. G. Rosenkranz und C. Dierassi. J.Am.Chem.Soc. 73, 5375
(1951) vergl. 78

CURRICULUM VITAE

Als Bürger von Eiken (AG) und Stäfa (ZH) wurde ich am 13. Oktober 1925 in Stäfa geboren. Dort besuchte ich sechs Jahre die Primar- und zwei Jahre die Sekundarschule. Hierauf trat ich in das kant. Gymnasium in Zürich ein, das ich im Sommer 1945 mit dem Maturitätszeugnis (Typus B) verliess.

Ende 1945 immatrikulierte ich mich an der E.T.H. (Abtlg. IV), wechselte dann aber im Herbst 1946 an die Universität Zürich.

Vorlesungen und Praktika besuchte ich bei folgenden Herren Professoren:

Mathematik:	Fueter
Zoologie:	Hadorn, Steiner
Physik:	Meyer
Physikalische Chemie:	von Halban, Clusius
Organische Chemie:	Karrer, Schmid, Viscontini, Witzinger
Anorganische Chemie:	Schwarzenbach

Die Examen in den Nebenfächern legte ich bei den Herren Professoren Fueter (Mathematik), Steiner (Zoologie) und Wäffler (Physik) ab. Mit der Durchführung der Arbeiten des experimentellen Teiles war ich vom Frühjahr 1950 bis Sommer 1952 beschäftigt; der theoretische Teil entstand im Winter 1952.

Den ersten Teil des Schlussexamens (Physikalische Chemie bei Herrn Prof. Dr. K. Clusius) bestand ich vor Weihnachten 1952; die Prüfung in organischer Chemie (Herr Prof. Dr. P. Karrer) legte ich im Frühjahr 1953 ab.



